

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pantomylan 20 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere maagsapresistente tablet bevat 20 mg pantoprazol (als natrium sesquihydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke maagsapresistente tablet bevat 19,06 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

Gele tot okerkleurige, langwerpige omhulde tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

Symptomatische gastro-oesofageale refluxaandoeningen.

Voor langdurige behandeling en ter voorkoming van recidieven van refluxoesofagitis.

Volwassenen

Preventie van gastroduodenale ulcera die geïnduceerd zijn door niet-selectieve niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) bij risicopatiënten bij wie continue behandeling met NSAIDs nodig is (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Aanbevolen dosering

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

Symptomatische gastro-oesofageale reflux.

De aanbevolen orale dosis is 1 maagsapresistente tablet Pantomylan 20 mg per dag. Symptoomverlichting wordt over het algemeen bereikt binnen 2-4 weken. Wanneer dit niet volstaat, zal de symptoomverlichting gewoonlijk bereikt worden na nogmaals 4 weken behandeling. Wanneer symptoomverlichting bereikt is, kunnen terugkerende symptomen onder controle worden gehouden door het instellen van een "on-demand"-regime van eenmaal daags 20 mg, met inname van één tablet indien nodig. In geval symptomen met een "on-demand"-behandeling niet naar tevredenheid onder controle gehouden kunnen worden, zou omzetten naar continue therapie overwogen kunnen worden.

Langdurige behandeling en voorkomen van recidieven bij refluxoesofagitis.

Voor langdurige behandeling wordt een onderhoudsdosering van 1 maagsapresistente tablet Pantomylan 20 mg per dag aangeraden. Wanneer een recidief optreedt, kan de dosering

verhoogd worden naar 40 mg pantoprazol per dag. Pantomylan 40 mg is beschikbaar voor deze behandeling. Na genezing van het recidief kan de dosering weer teruggebracht worden naar 20 mg pantoprazol.

Volwassenen

Preventie van gastroduodenale ulcera die geïnduceerd zijn door niet-selectieve niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) bij risicopatiënten bij wie continue behandeling met NSAID's nodig is.

De aanbevolen orale dosis is één maagsapresistente tablet Pantomylan 20 mg per dag.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar

Pantoprazol wordt niet aangeraden voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege beperkte gegevens over veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen dient de dosering van 20 mg pantoprazol per dag niet te worden overschreden (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen is een dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Bij oudere patiënten is een dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening:

Voor oraal gebruik.

De tabletten dienen niet gekauwd of fijngemaakt te worden, en dienen 1 uur vóór een maaltijd in hun geheel doorgeslikt te worden met wat water.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor gesubstitueerde benzimidazolen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverinsufficiëntie

De leverenzymwaarden van patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen moeten regelmatig bepaald worden gedurende de behandeling met pantoprazol, in het bijzonder tijdens langdurige behandeling. Wanneer er een verhoging van de leverenzymwaarden optreedt, moet de behandeling worden gestopt (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening met NSAIDs

Het gebruik van Pantomylan 20 mg als preventie van gastroduodenale ulcera, die geïnduceerd worden door niet-selectieve niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) moet beperkt worden tot patiënten bij wie chronische behandeling met NSAID's nodig is en die een verhoogd risico hebben om gastrointestinale complicaties te ontwikkelen. Het verhoogde risico moet beoordeeld worden aan de hand van individuele risicofactoren zoals bijvoorbeeld hoge leeftijd (>65 jaar), voorgeschiedenis van een maagulcus of duodenumulcus of bloedingen in het bovenste deel van de gastro-intestinale tractus.

Gastrische maligniteit

De symptomatische reactie op pantoprazol kan de symptomen van een gastrische maligniteit maskeren en de diagnose vertragen. Bij aanwezigheid van elk alarmsymptoom (bv. significant onbedoeld gewichtsverlies, herhaaldelijk braken, dysfagie, hematemesis, bloedarmoede of melaena) en wanneer verdenking bestaat van een maagulcus of een maagulcus aanwezig is, moet maligniteit worden uitgesloten.

Verder onderzoek dient te worden overwogen als de symptomen ondanks adequate behandeling aanhouden.

Gelijktijdige toediening met hiv-proteaseremmers

Gelijktijdige toediening van pantoprazol en hiv-proteaseremmers waarvan de absorptie afhankelijk is van de intragastrische pH, zoals atazanavir, wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid van die hiv-geneesmiddelen significant afneemt (zie rubriek 4.5).

Invloed op vitamine B12 absorptie

Pantoprazol kan, zoals alle zuurremmende geneesmiddelen, de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Hiermee moet rekening gehouden worden in geval van een langdurige behandeling bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of met risicofactoren voor gereduceerde vitamine B12 absorptie of wanneer zich bijhorende klinische symptomen manifesteren.

Langdurige behandeling

Bij een langdurige behandeling, in het bijzonder bij een behandelingsperiode van meer dan 1 jaar, dienen patiënten regelmatig gecontroleerd te worden.

Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën

Pantoprazol kan naar verwachting, zoals alle protonpompinhibitoren (PPIs), de tellingen van bacteriën die normaal gesproken aanwezig zijn in het bovenste deel van het gastro-intestinale stelsel verhogen. Behandeling met pantoprazol kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën zoals *Salmonella*, *Campylobacter* of *C. difficile*.

Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is gemeld bij patiënten die werden behandeld met protonpompremmers (PPI's) zoals pantoprazol gedurende minstens 3 maanden, en in de meeste gevallen gedurende één jaar. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire ritmestoornissen kunnen optreden, maar het begin kan sluipend zijn en het kan gebeuren dat ze over het hoofd worden gezien. Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na toediening van magnesium en stopzetting van de PPI.

Bij patiënten die naar verwachting langdurig zullen worden behandeld of die PPI's innemen samen met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bijv. diuretica), moeten de gezondheidswerkers overwegen om de magnesiumspiegel te meten voor de start van de behandeling met de PPI en periodiek tijdens de behandeling.

Verhoogd risico op fractuur

Protonpompremmers, vooral als ze in hoge dosering en gedurende lange tijd (> 1 jaar) worden gebruikt, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfractuur licht verhogen, vooral bij ouderen of in geval van andere bekende risicofactoren. In observationele studies werd aangetoond dat protonpompremmers het totale fractuurrisico met 10-40% kunnen verhogen. Die stijging zou gedeeltelijk te wijten kunnen zijn aan andere risicofactoren.

Patiënten die een risico lopen op osteoporose, moeten worden behandeld conform de huidige klinische richtlijnen en moeten voldoende vitamine D en calcium innemen.

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met Pantomylan stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Interferentie met laboratoriumtests

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet een behandeling met pantoprazol ten minste vijf dagen vóór de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

Hulpstoffen met bekend effect Pantomylan bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Pantomylan bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen met een pH-afhankelijke farmacokinetische absorptie

Vanwege grondige en langdurige remming van de maagzuursecretie kan pantoprazol interfereren met de absorptie van andere geneesmiddelen waarvan de orale biologische beschikbaarheid in belangrijke mate bepaald wordt door de gastrische pH, bv. sommige azole-antimycotica zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol en andere geneesmiddelen zoals erlotinib.

Hiv-proteaseremmers

Gelijktijdige toediening van pantoprazol en hiv-proteaseremmers waarvan de absorptie afhankelijk is van de intragastrische pH, zoals atazanavir, wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid van die hiv-geneesmiddelen significant afneemt (zie rubriek 4.4).

Als de combinatie van hiv-proteaseremmers en een protonpompremmer onvermijdbaar wordt geacht, wordt een zorgvuldige klinische monitoring (bv. viral load) aanbevolen. Een dosis van 20 mg pantoprazol per dag mag niet worden overschreden. De dosering van de hiv-proteaseremmer moet wellicht worden aangepast.

Coumarine anticoagulantia (fenprocoumon of warfarine)

Gelijktijdige toediening van pantoprazol en warfarine of fenprocoumon had geen invloed op de farmacokinetiek van warfarine of fenprocoumon, of op de INR. Er zijn echter meldingen geweest van een stijging van de INR en de protrombinetijd bij patiënten die gelijktijdig PPI's en warfarine of fenprocoumon kregen. Stijging van de INR en de protrombinetijd kan tot abnormale bloedingen en zelfs de dood leiden. Patiënten die met pantoprazol en warfarine of fenprocoumon behandeld worden, moeten wellicht gevolgd worden op een stijging van de INR en de protrombinetijd.

Methotrexaat

Er werd gemeld dat het gelijktijdig gebruik van een hoge dosis methotrexaat (bijv. 300 mg) en protonpompremmers bij sommige patiënten het gehalte aan methotrexaat kan doen verhogen. Daarom moet mogelijk een tijdelijke stopzetting van pantoprazol overwogen worden wanneer een hoge dosis methotrexaat wordt gebruikt, bijvoorbeeld bij kanker en psoriasis.

Andere interactiestudies

Pantoprazol wordt in hoge mate in de lever gemetaboliseerd via het cytochroom P450 enzymstelsel. De belangrijkste metabole route is demethylatie door CYP2C19 en andere metabole routes omvatten oxidatie door CYP3A4.

Interactiestudies met geneesmiddelen die via dezelfde routes worden gemetaboliseerd, zoals carbamazepine, diazepam, glibenclamide, nifedipine, fenytoïne en een oraal contraceptivum dat levonorgestrel en ethinylestradiol bevat, toonden geen klinisch significante interacties.

Een interactie van pantoprazol met andere geneesmiddelen of verbindingen die via hetzelfde enzymstelsel gemetaboliseerd worden, kan niet worden uitgesloten.

Resultaten van een reeks interactiestudies toonden aan dat pantoprazol geen effect heeft op het metabolisme van actieve stoffen gemetaboliseerd door CYP1A2 (zoals cafeïne, theofylline), CYP2C9 (zoals piroxicam, diclofenac, naproxen), CYP2D6 (zoals metoprolol), CYP2E1 (zoals ethanol) en niet interfereert met p-glycoproteïne-gerelateerde absorptie van digoxine.

Er waren geen interacties met gelijktijdig toegediende antacida.

Interactiestudies zijn ook verricht met gelijktijdige toediening van pantoprazol met de desbetreffende antibiotica (claritromycine, metronidazol en amoxicilline). Er werden geen klinische relevante interacties gevonden.

Geneesmiddelen die CYP2C19 remmen of induceren

Remmers van CYP2C19 zoals fluvoxamine zouden de systemische blootstelling van pantoprazol kunnen verhogen. Een dosisverlaging kan worden overwogen bij patiënten die een langetermijnbehandeling krijgen met hoge doses pantoprazol, of bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Enzyminduceerders die invloed hebben op CYP2C19 en CYP3A4 zoals rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen de plasmaconcentratie verlagen van PPI's die door deze enzymstelsels gemetaboliseerd worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat pantoprazol niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van pantoprazol te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Dierstudies hebben excretie van pantoprazol in moedermelk aangetoond. Er is onvoldoende informatie over de excretie van pantoprazol in humane moedermelk, maar excretie in humane moedermelk is gerapporteerd. Een risico voor de pasgeborene/zuigeling kan niet worden uitgesloten. Daarom dient een beslissing over het voortzetten/stoppen van borstvoeding of over het voortzetten/stoppen van de behandeling met Pantomylan gemaakt te worden, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Pantomylan voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er werden geen aanwijzingen gevonden voor een verminderde vruchtbaarheid na toediening van pantoprazol in dierstudies (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen

Pantoprazol heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Bijwerkingen zoals duizeligheid en visusstoornissen kunnen optreden (zie rubriek 4.8). Wanneer dit zich voordoet, dienen patiënten geen voertuig te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Er kan verwacht worden dat ongeveer 5% van de patiënten bijwerkingen ervaart. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn diarree en hoofdpijn, beide optredend bij ongeveer 1% van de patiënten.

De tabel hieronder geeft de gerapporteerde bijwerkingen met pantoprazol weer, gerangschikt volgens onderstaande frequentieclassificatie:

Zeer vaak: ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Voor alle bijwerkingen die gerapporteerd zijn tijdens post-marketing ervaring is het niet mogelijk om één van de bijwerkingenfrequenties toe te kennen en daarom worden zij genoemd met een "niet bekend" frequentie.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen met pantoprazol in klinische studies en post-marketing ervaring.

Frequentie	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Stelsel Orgaanklasse					
Bloed- en lymfestelselandoeningen			Agranulocytose	Trombocytopenie; leukopenie; pancytopenie	
Immuunsysteemandoeningen			Overgevoelighed (inclusief anafylactische reacties en		

Samenvatting van de productkenmerken

			anafylactische shock)		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Hyperlipidemie en toename van lipiden (triglyceriden, cholesterol); gewichtsveranderingen		Hyponatriëmie, hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4), hypocalciëmie geassocieerd met hypomagnesiëmie, hypokaliëmie
Psychische stoornissen		Slaapstoornissen	Depressie (en alle verergeringen)	Desoriëntatie (en alle verergeringen)	Hallucinaties; Verwarring (vooral bij vatbare patiënten, evenals de verergering van deze symptomen indien ze al aanwezig waren)
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn; Duizeligheid	Smaakstoornissen		Paresthesie
Oogaandoeningen			Stoornissen van het gezichtsvermogen / wazig zien		
Maagdarmstelselaandoeningen	Fundic gland poliepen (benigne)	Diarree; Misselijkheid/braken; Opgezetten buik en opgeblazen gevoel; Obstipatie; Droge mond; Abdominale pijn en ongemak			Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen (transaminasen, γ -GT)	Verhoogde bilirubine		Hepatocellulaire schade, geelzucht, leverfalen
Huid- en onderhuidsaandoeningen		Rash/exantheem/e	Urticaria; Angio-		Stevens-Johnson-

andoeningen		rupties; Jeuk	oedeem		syndroom; Lyell-syndroom; Erythema multiforme; Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4); Fotosensitiviteit
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Heup-, pols- of wervelkolomfractuur (zie rubriek 4.4)	Artralgie; Myalgie		Spierspasme als gevolg van een elektrolytstoornis
Nier- en urinewegaandoeningen					Interstitiële nefritis (mogelijk resulterend in nierfalen)
Voortplantingssysteem- en borstaandoeningen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie/vermoeidheid en gevoel van onwelzijn	Verhoogde lichaamstemperatuur; perifeer oedeem		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel

Madou

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering bij de mens zijn niet bekend.

Systemische blootstelling tot 240 mg intraveneus toegediend in 2 minuten, werd goed verdragen. Omdat pantoprazol zeer sterk eiwitgebonden is, is het niet gemakkelijk dialyseerbaar.

In geval van overdosering met klinische symptomen van intoxicatie, kunnen behalve symptomatische en ondersteunende behandeling geen specifieke therapeutische aanbevelingen gedaan worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Protonpompinhibitoren, ATC-code: AO2BC02.

Werkingsmechanisme

Pantoprazol is een gesubstitueerd benzimidazol dat de secretie van maagzuur remt door specifieke blokkering van de protonpompen van de pariëtale cellen.

Pantoprazol wordt omgezet in zijn actieve vorm in het zure milieu van de pariëtale cellen, waar het vervolgens het H⁺/K⁺-ATP-ase-enzym remt, d.w.z. in het laatste stadium van de zuurproductie in de maag.

De inhibitie is dosisafhankelijk en beïnvloedt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie. De meeste patiënten zijn binnen 2 weken vrij van symptomen. Zoals bij andere protonpompinhibitoren en H₂-receptorantagonisten, veroorzaakt de behandeling met pantoprazol een verlaagde zuurgraad in de maag en daardoor een verhoogde gastrinespiegel evenredig met de verlaagde zuurgraad. De verhoging van de gastrinespiegel is reversibel. Aangezien pantoprazol distaal van het receptorniveau bindt, kan het de maagzuursecretie inhiberen onafhankelijk van de soort stimulus door andere stoffen (acetylcholine, histamine, gastrine). Pantoprazol heeft na orale en intraveneuze toediening een gelijk effect.

Farmacodynamische effecten

Pantoprazol doet de gastrinewaarden bij patiënten in nuchtere toestand toenemen. Tijdens kortdurend gebruik zullen de waarden in de meeste gevallen niet boven de normale bovengrens uitkomen. Wanneer er langdurige behandeling plaatsvindt, verdubbelen de gastrinewaarden in de meeste gevallen. Een excessieve toename treedt echter alleen op in zeer zeldzame gevallen. Als gevolg daarvan wordt in een klein aantal gevallen, tijdens een langdurige behandeling, een geringe tot matige stijging van het aantal specifieke endocriene (ECL) cellen in de maag gezien (ongecompliceerde tot adenomatoïde hyperplasie). In tegenstelling tot dierexperimentele bevindingen (zie rubriek 5.3), werd echter, op basis van de huidige studies, het ontstaan van carcinoïde precursoren (atypische hyperplasie) of maagcarcinomen bij de mens niet vastgesteld.

Invloed van een langdurige behandeling met pantoprazol, die langer dan één jaar duurt, op de endocriene parameters van de schildklier kan niet volledig worden uitgesloten gezien de resultaten uit dierexperimenten.

Tijdens behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren.

Beschikbare aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van protonpompremmers vijf dagen tot twee weken vóór CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Pantoprazol wordt snel geabsorbeerd en de maximale plasmaconcentratie wordt reeds bereikt na een enkele orale dosis van 20 mg. Gemiddeld wordt de maximale serumconcentratie van 1-1,5 µg/ml ongeveer 2,0-2,5 uur na toediening bereikt, en deze waarden blijven constant na meervoudige toediening.

Er is geen verschil in farmacokinetische eigenschappen na enkelvoudige of herhaalde toediening. In het doseringsinterval van 10 tot 80 mg bleek de kinetiek van pantoprazol lineair na zowel orale als intraveneuze toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van de tablet bedraagt ongeveer 77%. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de AUC en de maximale serumconcentratie en dus ook niet op de biologische beschikbaarheid. Slechts de variabiliteit van de lag-tijd neemt toe bij gelijktijdige inname van voedsel.

Distributie

De eiwitbinding van pantoprazol bedraagt ongeveer 98%. Het distributievolume bedraagt ± 0,15 l/kg.

Biotransformatie

De stof wordt vrijwel uitsluitend gemetaboliseerd in de lever. De belangrijkste metabole route is demethylatie door CYP2C19 gevolgd door sulfaatconjugatie. Andere metabole routes omvatten oxidatie door CYP3A4.

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd is ongeveer 1 uur. De klaring bedraagt ± 0,1 l/uur/kg. Bij enkele personen werd een vertraagde eliminatie vastgesteld. Vanwege de specifieke binding van pantoprazol aan de protonpomp in de pariëtale cel, correleert de eliminatiehalfwaardetijd niet met het veel langer durende effect (remming van de zuursecretie).

Renale eliminatie vertegenwoordigt de belangrijkste excretieweg (ongeveer 80%) van de metabolieten van pantoprazol; het overige deel wordt uitgescheiden met de feces. De voornaamste metaboliet in zowel serum als urine is desmethylpantoprazol, geconjugueerd met sulfaat. De halfwaardetijd van de belangrijkste metaboliet (ongeveer 1,5 uur) is niet veel langer dan die van pantoprazol.

Speciale populaties

Zwakke metaboliseerders

Ongeveer 3% van de Europese bevolking heeft geen functioneel CYP2C19-enzym en wordt trage metaboliseerders genoemd. Waarschijnlijk wordt bij deze personen het metabolisme van pantoprazol hoofdzakelijk door CYP3A4 gekatalyseerd. Na toediening van een enkelvoudige dosis van 40 mg pantoprazol was de gemiddelde oppervlakte onder de plasmaconcentratietijdcurve ongeveer 6 maal hoger in trage metaboliseerders dan bij personen met een functioneel CYP2C19-enzym (extensieve metaboliseerders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren verhoogd met ongeveer 60%. Deze bevindingen hebben geen implicaties op de dosering van pantoprazol.

Nierinsufficiëntie

Dosisreductie wordt niet aangeraden als pantoprazol wordt toegediend aan patiënten met een beperkte nierfunctie (inclusief dialysepatiënten). Zoals bij gezonde vrijwilligers is de halfwaardetijd van pantoprazol kort. Slechts kleine hoeveelheden pantoprazol worden gedialyseerd. Hoewel de belangrijkste metaboliet een matig verlengde halfwaardetijd heeft (2-3 uur), blijft de uitscheiding snel en treedt accumulatie daarom niet op.

Leverinsufficiëntie

Hoewel bij patiënten met levercirrose (klasse A en B volgens Child) de halfwaardetijden tot 3-6 uur toenamen en de AUC-waarden met een factor 3-5 stegen, nam de maximale serumconcentratie slechts licht toe met een factor 1,3 ten opzichte van gezonde individuen.

Ouderen

Ook de lichte stijging van de AUC en C_{max} bij oudere vrijwilligers ten opzichte van jongere vrijwilligers is klinisch niet relevant.

Pediatrische patiënten

Bij enkelvoudige orale toediening van dosissen van 20 mg of 40 mg pantoprazol aan kinderen in de leeftijd van 5-16 jaar, waren de AUC en C_{max} van dezelfde grootte orde als de corresponderende waarden bij volwassenen.

Bij enkelvoudige i.v. toediening van 0,8 of 1,6 mg/kg pantoprazol bij kinderen in de leeftijd van 2-16 jaar was er geen significante associatie tussen de pantoprazolklaring en leeftijd of gewicht. De AUC en het verdelingsvolume waren overeenkomstig de data bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens gebaseerd op conventionele studies over veiligheidsfarmacologie, toxiciteit na herhaalde doses en genotoxiciteit, wijzen niet op specifiek gevaar voor de mens.

In de twee jaar durende carcinogeniteitsstudies bij ratten, werden neuroendocriene neoplasmata gevonden. Daarnaast werden schubvormige celpapillomen gevonden in de voormaag van ratten. Het mechanisme dat leidt tot vorming van maagcarcinoïden door gesubstitueerde benzimidazolen is zorgvuldig onderzocht en leidt tot de conclusie dat het een secundaire reactie is op de fors verhoogde serum gastrinewaarden die in de rat optreden tijdens chronische behandeling met een hoge dosering. In de twee jaar durende studie bij knaagdieren werd een verhoogd aantal levertumoren gevonden bij ratten en bij vrouwelijke muizen, dat werd geïnterpreteerd als resultaat van de hoge metabolisatiesnelheid van pantoprazol in de lever.

Een lichte toename van de neoplastische veranderingen in de schildklier werd waargenomen in de groep ratten die werden behandeld met de hoogste dosering (200 mg/kg). Het optreden van deze neoplasmata is geassocieerd met de door pantoprazol geïnduceerde veranderingen in de afbraak van thyroxine in de lever van de rat. Daar de therapeutische dosering bij de mens laag is, worden er geen schadelijke effecten op de schildklier verwacht.

In reproductiestudies bij dieren werden tekenen van lichte foetotoxiciteit waargenomen bij dosissen boven 5 mg/kg. Onderzoek leverde geen bewijs voor een verminderde vruchtbaarheid of teratogene effecten.

Het passeren van de placenta is onderzocht in ratten en bleek toe te nemen naarmate de dracht vorderde. Als gevolg hiervan neemt de concentratie van pantoprazol in de foetus kort voor de geboorte toe.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Croscarmellosenatrium
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Kleur omhulling (OPADRY II 85F32081 geel)

Polyvinylalcohol

Macrogol 3350

Titaandioxide (E171)

Talk

IJzeroxide geel (E172)

Chinolinegeel aluminium lak (E104)

Maagsapersistentente omhulling

Natriumlaurylsulfaat

Polysorbaat 80

Copolymeer methacrylzuur-ethylacrylaat

Triëthylcitraat

Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

HDPE-fles: 36 maanden.

Alu/alu blisterverpakking: 30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

HDPE-fles: voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Alu/alu blisterverpakking: Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte HDPE-fles met schroefdop die een capsule met droogmiddel bevat (LDPE).

Aluminium/aluminium blisterverpakking met droogmiddel verpakt in kartonnen dozen.

Verpakkingsgrootten: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 250 maagsapersistentente tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan bvba/sprl

Terhulpssteenweg 6A

B-1560 Hoeilaart

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN)

HDPE-fles: BE328982.

Alu/alu blisterverpakking: BE396392

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 26/11/2008

Datum van hernieuwing van de vergunning: 12/03/2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2020

Goedkeuringsdatum: 12/2020